

Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)

Beitrag zur Morphologie und Aetiologie der kongenitalen Herzvitien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Ulrich Bühler

von Hombrechtikon/Zch.



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr.
A. Werthemann.

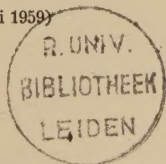
Tag der Promotion: 12. März 1958.

Sonderdruck aus «Annales Paediatrici» Vol. 192, No. 5, 1959.

Einleitung.

Die Probleme, die sich über die kongenitalen Herzviten stellen, sind schon lange aufgegriffen worden. Die umfangreiche Literatur darüber zeigt, welche Wichtigkeit die Mißbildungen dieses zentralen Organes besitzen. War das Interesse früher mehr morphologischer Art, so rückt es heute mehr und mehr in das klinische Gebiet, nachdem die Diagnostik und die chirurgische Therapie in den letzten Jahren solch einen gewaltigen Aufschwung genommen haben. Seitdem verschiedene Ätiologiemöglichkeiten der Mißbildungen im allgemeinen und der Herzmißbildungen im speziellen bekannt wurden, werden sich jetzt und in Zukunft Gesichtspunkte der Prophylaxe in den Vordergrund stellen.

Es schien uns daher nützlich, aus dem Sektionsmaterial der Jahre 1951—1956 des pathologisch-anatomischen Institutes der Universität Basel die kongenitalen Herzviten herauszusuchen und nach verschiedenen Gesichtspunkten zu betrachten. So interessierte uns nicht nur eine morphologische Zusammenstellung, sondern es ging uns auch darum, in den Anamnesen der Patienten eventuelle Faktoren ausfindig zu machen, die für die Mißbildungen verantwortlich sein könnten. Auch sollte das ganze Material als Ergänzung einer früheren Arbeit von *Gloor* aus dem Basler pathologischen Institut dienen und eventuelle Gegenüberstellungen gestatten. Das Sektionsgut stammt aus den Kliniken von Basel und Umgebung. Berücksichtigt wurden alle Fälle, in denen irgendeine angeborene Fehlbildung am Herzen festgestellt werden konnte, gleich welchen Alters. Nicht miteinbezogen wurden die



Fälle von solitärem Offenbleiben des Foramen ovale. Dies ist ein so häufiger Sektionsbefund (25% aller Autopsien), daß dieses Vorkommnis noch nicht als pathologisch zu bewerten ist. In unserer Zusammenstellung wurde nur ein Fall miteinberechnet, bei dem die besonders weite Öffnung des Foramen ovale konsekutive Veränderungen an anderen Herzabschnitten nach sich zog. Die Todesursache spielt in unserer Fragestellung keine Rolle und soll deshalb auch nicht näher berücksichtigt werden. Es sei lediglich erwähnt, daß der Tod in den meisten Fällen primär durch den Herzfehler bedingt war.

Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung.

In den Jahren 1951—1956 wurden unter 9071 Sektionen 79 Herzmißbildungen gefunden, das sind 0,87%. Gloor hatte seinerzeit in den Jahren 1938—1950 unter 16 565 Sektionen 122 Herzvitien, das sind 0,74%, festgestellt. Man könnte zunächst also an eine Zunahme der Herzvitien denken, doch ist einerseits das Zahlenmaterial zu klein, andererseits die beobachtete Zeitspanne zu kurz, um sichere Aussagen machen zu können. Die von uns gefundenen prozentualen Werte der Herzvitien stehen ein wenig tiefer als die von amerikanischen Autoren angegebenen. Schon Vierordt spricht von einer größten Häufung der Herzvitien in den angelsächsischen Ländern.

Die meisten Autoren stellen ein stärkeres Vorherrschen des männlichen Geschlechtes fest. In unserem Material fanden wir von 79 Mißbildungen 41 bei männlichen Individuen und 38 bei weiblichen. Hier kann nicht von einem signifikanten Überwiegen des männlichen Geschlechtes gesprochen werden.

Das Durchschnittsalter der von uns untersuchten Fälle betrug 2,4 Jahre. Den einen Fall eines 80jährigen Mannes mit offenem Foramen ovale abgerechnet, reduziert sich das Durchschnittsalter bei der relativ kleinen Zahl von Mißbildungen auf 1,5 Jahre. Da der Tod fast immer hämodynamisch, also durch den Herzfehler, bedingt war, und Infektionen oder andere Komplikationen meistens eine untergeordnete Rolle spielten, wird das Durchschnittsalter selbst durch weitere Verbesserung der internmedizinischen Therapie wohl kaum wesentlich erhöht werden können. Es wird in Zukunft eventuell nicht zu umgehen sein, operative Korrekturen in einem früheren Alter anzusetzen, als dies bis jetzt der Fall war.

Einteilung.

Um ein umfangreiches Material übersichtlich darstellen zu können, gibt es in den Handbüchern eine große Anzahl von verschiedenen Einteilungsmöglichkeiten. In den neueren Publikationen über Herzmißbildungen wird das Gebiet mehr vom klinischen Standpunkt aus betrachtet und eingeteilt, was aber in unserem Fall für eine Bearbeitung von pathologisch-anatomischer Sicht aus den Zweck nicht erfüllt. So schien es uns vorteilhaft, in Fortsetzung der Zusammenstellung von *Gloor* die gleiche morphologische Einteilung beizubehalten. Sie entspricht weitgehend der von *Bredt* und auch von *Doerr* benützten.

Vergleicht man in unserer Zusammenstellung die Häufigkeit der einzelnen Mißbildungsgruppen miteinander, so stehen die Ventrikelseptumdefekte mit 14 Fällen an erster Stelle. Es folgen: die echte gekreuzte Transposition mit 13 Fällen, die Aortenisthmusstenose mit 11 Fällen und die Vorhofseptumdefekte mit 8 Fällen, *Abbott* fand unter 1000 Herzmißbildungen am meisten Vorhofseptumdefekte, gefolgt von Ventrikelseptumdefekten, Isthmusstenosen und Transpositionen.

Morphologische Betrachtung.

Unter den vorgefundenen Mißbildungen fanden sich keine Fälle, die bei der Einordnung in das gegebene Schema Schwierigkeiten gemacht hätten. Es fanden sich keine bis jetzt noch unbekannten Mißbildungen oder Mißbildungsgruppen. Es sei im folgenden auf die einzelnen Gruppen näher eingegangen, soweit sie bemerkenswerte Fälle zeigen.

a) *Truncus arteriosus communis persistens.*

In dieser Gruppe werden 2 Untergruppen unterschieden: eine ideale Form mit 4 Klappen und eine konventionelle oder Pseudoform mit 3 Klappen. Bei der ersteren handelt es sich um ein Ausbleiben der Entwicklung des die Aorta und die Pulmonalis trennenden Septums. Da die ursprünglich angelegten 4 Endokardkissen auch nicht unterteilt werden, bilden sie sich je zu einer Klappe aus. Diese Form ist relativ selten. *Doerr* berichtet, daß in der Literatur bis jetzt nur 93 Fälle beschrieben worden sind. In unserem Material fand sich ein solcher Fall. Die Pseudoform ist viel häufiger. Nach *Doerr* handelt es sich im Grunde genommen nicht um einen *Truncus communis*, sondern um eine Sonderform einer

hochgradigen arteriellen Stenose, da man sehr häufig neben dem einzigen großen Gefäßstamm eine ganz atretische Pulmonalis oder Aorta findet. Der daraus resultierende Truncus muß aber nicht nur 3 Klappen haben. Es sind auch 2, 4 und 6 Klappen beschrieben worden. In einem unserer Fälle entspringt der gemeinsame Gefäßstamm aus dem rechten Herzen, aus ihm entspringen die beiden Carotiden und die A. subclavia dextra. Nach kranial läuft der Stamm in die Aorta descendens aus, die die A. subclavia sinistra abgibt. Unmittelbar nach den Klappen gehen die beiden Pulmonalarterien seitlich ab. Es handelt sich hier also wahrscheinlich um eine Aplasie der Aorta, was einem extremen Fall von Atresie gleichkäme.

b) *Fallot'sche Tetralogie.*

In 2 unserer Fälle fand sich die Fallot'sche Tetralogie mit einem Arcus aortae dexter kombiniert. Dieses Zusammentreffen ist nicht so selten, es soll bis zu 25% der Fälle vorkommen (*Doerr*). Auch Gloor fand eine solche Kombination.

In 4 Fällen entsprangen die beiden großen Arterien aus dem rechten Ventrikel bei gleichzeitigem Ventrikelseptumdefekt. Solche Mißbildungen wurden von verschiedenen Autoren beschrieben, wobei alle betonen, daß die Pulmonalis dabei meist hypoplastisch ist. *Rossi* zählt diese Fälle zur Gruppe der Fallot'schen Tetralogie mit extremer Dextroposition der Aorta. Wie *Rossi* auch betont, ist in diesen Fällen eine Blalockoperation kontraindiziert, da sich dadurch die arterielle Blutversorgung des großen Kreislaufs nur verschlechtert. In einem zu dieser Spezialgruppe gehörenden Fall mißlang auch der Versuch einer operativen Korrektur nach Blalock.

2 weitere Beobachtungen, bei denen sich keine Hypoplasie der Pulmonalis vorfand, wurden gesondert in einer Gruppe aufgezählt. Sie stellen an sich nichts Spezielles dar, da ja im Gebiete der Verlagerung der großen Gefäße fließende Übergänge zwischen den einzelnen Gruppen bestehen.

c) *Aortenstenose.*

Was bei den beobachteten Fällen von Aortenstenose auffällt, ist die relativ seltene Kombination mit anderen Herzmißbildungen. Sie findet sich in unseren Fällen kombiniert mit offenem Ductus Botalli und offenem Foramen ovale. Nur bei hochgradigen Ste-

nosen ist auch die Mitralis hypoplastisch. Auf diese Tatsache machte schon *Hermann Müller* jun. aufmerksam, der bei ausgesprochener Stenose in 25% der Fälle Mißbildungen der Mitralis fand. Dies kam in unserem Material 2mal vor.

d) *Transposition der großen Gefäße.*

Gloor geht in seiner Arbeit über die Mißbildungskorrelationen eingehend auf die Kombination von echter gekreuzter Transposition mit Ventrikelseptumdefekt ein. Vergleiche mit weiteren Angaben der Literatur ziehend, kommt *Gloor* zu dem Schluß, daß eine Koppelung dieser beiden Mißbildungen nicht geleugnet werden kann, daß sie aber nicht so häufig zu sein scheint, wie gewisse Autoren angeben. Unsere Fälle zeigen eine relativ häufige derartige Kombination, zeigen doch von 12 Fällen 7 einen Ventrikelseptumdefekt. Das Durchschnittsalter unserer Transpositionen war 3 Monate, das der Fälle *Gloors* 43 Tage.

e) *Mißbildungen der Coronarien.*

In unserem Material befand sich ein Fall, bei dem die A. coronaria sinistra aus der A. pulmonalis entsprang. Dies ist eine Mißbildung, die nicht sehr häufig ist. Immerhin findet man sie häufiger als den sehr seltenen Ursprung der rechten Coronararterie aus der Pulmonalis. Es ist nicht verwunderlich, daß sich, infolge der schlechten Sauerstoffversorgung des linken Ventrikels, in unserem Fall ausgedehnte Schwielenbildungen der linken Kammerwand fanden.

f) *Tricuspidalmißbildungen.*

Die Atresie der Tricuspidalis ist eine seltene Mißbildung. *Abott* fand unter 850 angeborenen Herzfehlern nur 9 Fälle. Die Gesamtzahl der beschriebenen Fälle wird auf 45 geschätzt. In unserer Zusammenstellung findet sich einmal die erwähnte Mißbildung. Gleichzeitig war die Pulmonalis hypoplastisch, ein Befund, der bei der Tricuspidalatresie fast immer gefunden wird.

g) *Vorhof- und Kammerscheidewanddefekte.*

Sowohl bei Ventrikel- als auch bei Vorhofseptumdefekten kommt es öfters zu einer konsekutiven Pulmonaldilatation. Dies läßt sich dadurch erklären, daß es infolge des höheren Blutdruckes im linken Herzen durch den Scheidewanddefekt zu einer Blutüber-

füllung des rechten Herzens kommt, was seinerseits wieder zur Pulmonaldilatation führt. Nachdem frühere Autoren behauptet hatten, daß die Pulmonaldilatation in diesen Fällen nicht sekundär aufgetreten sei, sondern daß es sich um eine anlagemäßig fehlgebildete weite Pulmonalis handle (sogenannte Pulmonalis lata congenita), haben neuere Herzkatheteruntersuchungen mit Druckmessungen in den Herzkammern die erste Theorie als richtiger erscheinen lassen (*Doerr*).

In unseren Beobachtungen konnte dieses Zusammentreffen 2mal bei Ventrikelseptumdefekt und 3mal bei Vorhofseptumdefekt gefunden werden. Unter den letzteren sei ein Fall näher beschrieben. Es handelte sich um einen 80jährigen Mann mit einem weit offenen Foramen ovale (2 cm im Durchmesser messend), einer Dilatation der rechten Kammer, des rechten Vorhofs und der Pulmonalis. Der Umfang der A. pulmonalis betrug an der Klappenansatzstelle 9 cm. Der Mann starb an einer Encephalomalacie. Nach *Roessle* und *Roulet* liegen die Normalwerte für die Weite der Pulmonalis beim Erwachsenen von 20—50 Jahren zwischen 6,4 und 7,2 cm.

Die bekannte Tatsache, daß Scheidewanddefekte und Valvula atrioventricularis communis persistens oft mit *mongoloider Idiotie* gepaart sind, bestätigte sich auch an unserem Material. Von 14 Ventrikelseptumdefekten war dies 3mal der Fall, von 7 Vorhofseptumdefekten 5mal. Auch in allen 3 Fällen von Valvula atrioventricularis communis persistens handelte es sich um mongoloide Kinder.

h) *Isthmusstenose der Aorta.*

Die Isthmusstenose der Aorta kommt häufiger bei Knaben vor. Trifft man sie bei Mädchen an, so ist die Kombination mit Gonadendysgenesie (Turner-Syndrom) nicht selten. In unseren Beobachtungen fanden wir 11 Fälle von Isthmusstenose, wovon 8 männlichen und 3 weiblichen Geschlechts waren. Bei diesen Mädchen war allerdings nie gleichzeitig ein Turner-Syndrom vorhanden.

i) *Kombination von Herzmißbildungen mit anderen Organ- und Körperfehlbildungen.*

Wie aus unserer Zusammenstellung ersichtlich ist, fanden sich oft Kombinationen von Fehlbildungen des Herzens mit anderen

Organ- und Körpermißbildungen. Diese machen 30% unserer Fälle aus. Gloor stellte solche Kombinationen in 34% seiner Fälle fest. Andere Autoren geben zum Teil niederere Werte an.

Besonders häufig waren die Kombinationen mit Fehlbildungen des Verdauungstraktes (Coecum mobile, Mesenterium commune, Meckel'schem Divertikel) und abnormer Lungenanlage. Etwas weniger häufig waren gleichzeitige Extremitäten-, Nieren- und Hirnmißbildungen. Auf die oftmalige Vergesellschaftung von *angeborenen Herzfehlern mit mongoloider Idiotie* haben wir schon hingewiesen; es wird auch in späteren Abschnitten noch die Rede davon sein. Selten waren Kombinationen mit totalem Situs inversus, Oesophagusatresie, Aplasie des Zwerchfells, genitalen Mißbildungen, mit Wirbelspaltbildungen und Nebenmilzen.

Als Beispiel ausgedehnter Mißbildungskombinationen sei noch der Sektionsbefund eines 11 Tage alten Knaben angeführt:

S. N. 678/55. Abgang der Aorta und der A. pulmonalis aus dem rechten Ventrikel, subaortaler Kammerseptumdefekt, Dextroposition des Aortenbogens mit spiegelbildlichem Abgang der großen Gefäße, offenes Foramen ovale, Mündung des offenen Ductus Botalli in die linke A. subclavia. Daneben bestanden: eine unvollständige Drehung der Darmschlingen, Atresia ani, beidseitige Cysteniere, Stenose des rechten Ureters in der Harnblase, linksseitiger Kryptorchismus, Phimose, Hypoplasie der Nebennieren, Palatoschisis, Nebenmilz und Linksskoliose der unteren Thoraxwirbelsäule.

Ätiologische Betrachtung.

Seitdem sich die Wissenschaft eingehend mit der Morphologie der Mißbildungen beschäftigt, wurde auch die Entstehungsweise der Fehlbildungen mit den verschiedensten Theorien zu erklären versucht. Schon vor dem 19. Jahrhundert wurden Umweltfaktoren als Entstehungsursache der Mißbildungen angesehen. Vor allem dachte man an mechanische Momente, wie z. B. Druck des Uterus oder der Eihüllen, zuviel oder zuwenig Fruchtwasser, Amnionverklebungen und -falten, amniotische Stränge (Simonart'sche Bänder). Foetale Entzündungen in utero, Ernährungsstörungen und chemische Faktoren wurden ebenfalls angeschuldigt. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts gab es auch Forscher, z. B. *von Meckel*, die trotz der Unkenntnis des Vererbungsmodus keimbedingte vererbare Störungen annahmen. In dem Maße, in dem die genetischen Erkenntnisse zunahmen, wurden exogene Faktoren als Ursache der Mißbildungen mehr und mehr abgelehnt. Erst in den letzten 20 Jahren begann man erneut auch an solche Einflüsse zu

glauben, nachdem von den verschiedensten Seiten Tierexperimente durchgeführt worden waren, bei denen der sich entwickelnde Keim mittels verschiedener mechanischer, chemischer und physikalischer Faktoren geschädigt wurde, wobei Mißbildungen resultierten, wie sie auch beim Menschen vorkommen. Es ist hier nicht der Ort, über die zahlreichen Experimente im einzelnen zu berichten, einzelne werden später bei der Besprechung unserer Fälle erwähnt werden. Festzuhalten ist, daß nach dem heutigen Stand der Kenntnisse sicher beide Möglichkeiten als Ursache von Mißbildungen in Frage kommen.

I. In Anlehnung an *Werthemann* kommen auf Grund der experimentellen Erfahrung für die Entstehung der menschlichen Mißbildung im allgemeinen folgende *exogene Faktorengruppen* ursächlich in Frage:

1. Sauerstoffmangel des Foeten,
2. Virusinfektionen der Mutter während der Gravidität,
3. Mangelernährung der Mutter,
4. Radium- und Röntgenbestrahlung der Mutter während der Gravidität,
5. Placentare Beeinträchtigungen: amniogene und andere mechanisch bedingte Entwicklungsstörungen.

II. Daneben spielen *genetische Faktoren* für die Entstehung der Mißbildungen eine wichtige Rolle.

Unsere Aufgabe war es nun, das gesammelte Material, soweit dies möglich war, nach diesen Gesichtspunkten einzuteilen. Es ging darum, in den persönlichen und Familienanamnesen dieser Individuen nach Angaben zu suchen, die mit den oben angeführten Mißbildungsursachen in Zusammenhang gebracht werden konnten. Soweit es möglich war, wurden die früheren Krankengeschichten durchgesehen und Auskünfte bei den behandelnden Ärzten eingeholt. Es konnten leider nicht alle Fälle erfaßt werden, da die Patienten zum Teil aus dem Ausland kamen oder ihre Krankengeschichten nicht mehr gefunden werden konnten. Den Aufzeichnungen in den Krankengeschichten muß man natürlich insofern mit Vorsicht entgegentreten, als es sich fast ausschließlich um solche von Kindern handelt, deren Mütter oder Verwandte nichts Genaues angeben konnten oder als für den Laien unwichtige, für den Arzt jedoch aufschlußreiche Begebenheiten verschwiegen wurden. Daher ist es nicht verwunderlich, wenn in unserem Material relativ wenig Hinweise auf ätiologische Mo-

mente gefunden wurden. Diese Hinweise seien zunächst im gesamten aufgezeichnet, um dann im einzelnen näher betrachtet zu werden:

2 mal vaginale Blutung während des 2. Schwangerschaftsmonats (Fall 1, S. N. 1133/55, Fall 2, S. N. 421/51).

1 mal vaginale Blutung während des 4. Monats (Fall 3, S. N. 1056/53).

1 mal Pyelitis ca. von der 6. bis zur 10. Woche (Fall 4, S. N. 824/51).

1 mal Schock nach einer Zentralheizungsexplosion in der 6. Schwangerschaftswoche (Fall 5, S. N. 1434/55).

1 mal posttraumatische Epilepsie, Trauma kurz vor der Gravidität (Fall 6, S. N. 835/54).

2 mal wahrscheinlich Maserninfektion der Mutter während des 2. Schwangerschaftsmonats (Fall 7, S. N. 1453/55 und Fall 8, S. N. 277/51).

3 mal Hydramnion (Fall 8, S. N. 277/51, Fall 9, S. N. 1081/51, Fall 10, S. N. 673/55).

3 mal Zwillingsgeburten, bei denen je 1 Partner mißgebildet war (Fall 11, S. N. 513/53, Fall 12, S. N. 619/53, Fall 13, S. N. 971/54).

1 mal Zeitspanne von $12\frac{1}{2}$ Jahren zwischen der vorletzten Geburt und der Geburt des mißgebildeten mongoloiden Kindes (Fall 14, S. N. 806/51).

1 mal hohes Alter der Mutter bei der Geburt des mißgebildeten Kindes (Fall 15, S. N. 1182/51).

1 mal AO-Incompatibilität (Fall 16, S. N. 941/51).

1 mal ein Geschwisterpaar, wovon beide mißgebildet waren (Fall 17, S. N. 40/51, Fall 18, S. N. 280/52).

1 mal Mutter mit Spina bifida behaftet, ein Bruder jung an einem Hirntumor gestorben (Fall 19, S. N. 764/55).

1 mal Bruder und Großtante des Kindes mit Hasenscharte behaftet (Fall 20, S. N. 1435/55).

I. Exogene Faktoren.

1. Sauerstoffmangel des Foeten.

a) Blutungen während der Gravidität.

Fall 1. S. N. 1133/55. Die Mutter des mißgebildeten Kindes hatte während ihrer 3. Gravidität im 2. Monat eine vaginale Blutung. Nach den Angaben der

Mutter glaubte der sie behandelnde Arzt zunächst an einen Abortus incompletus und gab Mittel, um den Abort zu vervollständigen. Als aber die Blutung sistierte und die Schwangerschaft erhalten blieb, gab der Arzt Mittel, um die Schwangerschaft zu konservieren. Dies gelang auch, aber der am Termin geborene Knabe starb im Alter von 8 Tagen. Der Sektionsbefund lautete: Agenesie des Aortenbogens, leichte Hypoplasie der Aorta ascendens, subaortaler Ventrikelseptumdefekt, weit offenes Foramen ovale. Der offene Ductus Botalli geht in die Aorta descendens und die linke A. subclavia über. Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels.

Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser vaginalen Blutung der Mutter um eine Blutung infolge einer partiellen Placentarlösung, die durch die erste Medikation eventuell noch verstärkt worden war, dann aber von selbst sistierte. In dieser Zeit waren die Kreislaufverhältnisse für den Embryo verschlechtert, was einer Verminderung der O_2 -Zufuhr gleichkommt. Wie zahlreiche Versuche an Kalt- und Warmblütern, unter anderem auch an verschiedenen Säugetieren zeigten, konnte man durch künstliche Herabsetzung der O_2 -Zufuhr bei Embryonen neben Aborten und frühzeitiger Resorption der Früchte auch Mißbildungen erzeugen. In bezug auf die letzteren handelt es sich bei Säugern um Gaumenspalten, Augen-, Gehirn- und Extremitätenmißbildungen und Mißbildungen der Schwanzregion. In diesen Experimenten wurden die künstlichen Störungen in verschiedenen Zeitabschnitten der Gravidität gesetzt, wobei sie sich jeweils nur auf Organanlagen auswirkten, die sich gerade in der kritischen Entwicklungsphase befanden. Trafen die Störungen zu einem Zeitpunkt ein, in dem die Phase der größten Lädierbarkeit einer bestimmten Körperregion vorüber war, kam es zu keinen Mißbildungen mehr. Bedenkt man nun, daß die Herzentwicklung mit der 7. bis 8. Schwangerschaftswoche praktisch abgeschlossen ist, so wäre die Störung, in unserem Falle der O_2 -Mangel, gerade in die Zeit der stärksten Entfaltung, das heißt in die empfindlichste Phase, gefallen.

Fall 2. S. N. 421/51. Gleiche Überlegungen kann man bei einem weiteren Fall anstellen. Auch hier hatte die Mutter zu Beginn der Gravidität vaginale Blutungen. Das Kind, ein Knabe, lebte nur 50 Minuten und zeigte ausgedehnte Mißbildungen: Ventrikelseptumdefekt, extrem dextroponierte Aorta, Hypoplasie der Pulmonalis, offenes Foramen ovale, Hypoplasie der Lungen, Aplasie des Zwerchfells, Luxation der Leber in den Pleuraraum, Atresia ani, Coecum mobile und Mesenterium commune.

Kritisch seien hier allerdings die sehr vagen Angaben der Mutter über den Zeitpunkt der Blutung aufgenommen, auch über

die Dauer und Stärke der Blutung ist nichts bekannt. Ferner ist es auch eine bekannte Tatsache, daß zu Beginn der Schwangerschaft noch eine normale Menstruation neben der Gravidität möglich ist.

Fall 3. S. N. 1056/53. Im 4. Schwangerschaftsmonat traten während 2 Tagen Blutungen auf, die von selbst wieder sistierten. Terminrecht wurde ein Knabe als 3. Kind geboren und starb nach 1 Stunde. Der Vater des Kindes war Rh positiv, die Mutter Rh negativ, das Kind Rh positiv. Weder bei der Mutter noch bei dem Kinde konnten Antikörper nachgewiesen werden. Die Sektion ergab eine Isthmusstenose der Aorta und einen offenen Ductus Botalli, eine Hernia umbilicalis, Kyphoskoliose und doppelseitigen Klumpfuß. In diesem Fall können die vorgefundenen Mißbildungen sicher nicht mit der 2tägigen Blutung während der Gravidität in Beziehung gebracht werden, da sie zu einem Zeitpunkt auftrat, an dem die teratogenetische Entwicklungsphase des Herzens und auch der anderen mißgebildeten Organe schon vorüber ist. Es handelt sich also bei der Blutung um einen zufälligen Nebenfund. Die Ursache für die Mißbildungen ist vielleicht auf genetischer Grundlage zu suchen, doch ist uns aus der Familienanamnese nichts Genaues bekannt.

Ingalls (1947) maß dem O₂-Mangel während der 8. Schwangerschaftswoche für die Entstehung der mongoloiden Idiotie große Bedeutung bei. Die Störung äußere sich nicht selten in Form von Blutungen der Mutter in den ersten Monaten der Schwangerschaft. Seit langem ist die häufige Kombination von mongoloider Idiotie mit Herzfehlern, hauptsächlich mit Vorhof- und Ventrikel-septumdefekten, bekannt. In unserem Beobachtungsgut fanden sich 13 mongoloide Kinder, die zugleich mit einem Herzfehler behaftet waren: 3mal mit Ventrikelseptumdefekt, 5mal mit Vorhofseptumdefekt, 1mal mit Fallot'scher Tetralogie, 3mal mit Valvula atrioventricularis communis persistens und 1mal mit einem Cor biloculare. Wenn auch in den Anamnesen dieser 13 Graviditäten nie eine frühe Blutung vermerkt war, fanden sich dafür aber andere Störungen, die mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit für die Mißbildungen der Kinder verantwortlich gemacht werden könnten und die wir nun im folgenden beschreiben wollen.

b) *Pyelitis.*

Fall 4. S. N. 824/51. Die Mutter hatte 5 Schwangerschaften. Über die beiden ersten ist nichts bekannt. Das 3. Kind starb nach 14 Monaten aus unbekannter Ursache. Das 4. war ein Abort, das 5. der zu besprechende Knabe. Die Mutter hatte ihre letzte Periode am 9. 10. 1950. In den Monaten November/Dezember 1951 litt sie an einer Pyelitis. Am 3. Juli des folgenden Jahres wurde das Kind geboren und starb aber schon nach 3 Stunden. Die Todesursache war eine Fallot'sche Tetralogie mit extremer Dextroposition der Aorta bei mongoloider

Idiotie. Obwohl die langdauernde Pyelitis in die ersten Entwicklungsmonate des Foeten fiel, ist es sehr unwahrscheinlich, daß sie zu den Mißbildungen des Kindes in ursächlicher Beziehung steht. In der Literatur konnten wir nie einen Hinweis auf eine derartige Mißbildungsursache finden. Der frühe Tod des 3. Kindes und der Abort des 4. weisen vielleicht auf genetische Faktoren als Mißbildungsursache hin.

c) *Kreislaufversagen.*

Fall 5. S. N. 1434/55. In einem Fall von persistierender Valvula atrioventricularis communis mit Vorhof- und Kammerscheidewanddefekt und mongoloider Idiotie ist hingegen eine exogene Störung mit großer Wahrscheinlichkeit als die Ursache der Mißbildung anzusehen. In der 6. Schwangerschaftswoche erlitt die Mutter einen Schock infolge einer Zentralheizungsexplosion. Der Knabe starb im Alter von 13 Monaten an einer Herzinsuffizienz. Da anzunehmen ist, daß der mütterliche Kreislauf durch den Schock darniederlag, waren wohl auch die Kreislaufverhältnisse für die Frucht in dem Maße verschlechtert, daß es zu einem O₂-Mangel kam, der nach *Ingalls* ja für die Entstehung der mongoloiden Idiotie und des Herzfehlers als Ursache in Betracht kommt.

d) *Posttraumatische Epilepsie.*

Fall 6. S. N. 835/54. Im allgemeinen werden exogene traumatische Einwirkungen auf die Mutter während der Gravidität als Ätiologie kindlicher Mißbildungen abgelehnt. Der Foet ist durch die Eihüllen und die Amnionflüssigkeit von einer genügend dichten Schutzschicht umgeben. Nach sehr starken Traumen auf den graviden Körper sind wohl Aborte bekannt, aber keine Mißbildungen. Es sei hier von einem Fall berichtet, bei welchem indirekt Beziehungen zwischen Trauma und Mißbildung bestehen könnten. Eine gesunde Frau erlitt durch einen Unfall eine Commotio cerebri. Nach der Klinikentlassung waren zunächst keine Residuen feststellbar. Kurz darauf wurde die Frau gravid. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Zur Entbindung wurde die Frau hospitalisiert. Sofort nach der Geburt traten eklampsieähnliche Anfälle auf. Bei einer neurologischen Untersuchung wurde jedoch später eine sehr wahrscheinliche postcommotionelle Epilepsie dignostiziert, die erstmals durch die während der Geburt erfolgten Applikation von HHL-Hormon zur Auslösung gebracht worden war. Das Kind starb nach 4 Tagen, die Sektion zeigte eine Pulmonalatresie mit subaortalem Septumdefekt, offenem Ductus Botalli und Foramen ovale.

R. Ehrat beschreibt einen Fall eines mißgebildeten Kindes, dessen Mutter ebenfalls an einer Epilepsie litt. Trotzdem bleibt die Frage offen, ob Epilepsie der Mutter im allgemeinen als Ursache für kindliche Mißbildungen angesehen werden kann. Wir glauben eigentlich nicht an diese Möglichkeit, denn der Wirkungsmechanismus auf den Foeten wäre sehr unklar und eine Theorie darüber sehr unwahrscheinlich.

2. Virusinfektionen der Mutter.

Die Tatsache, daß nach verschiedenen Virusinfektionen der Mutter während der Frühschwangerschaft das Kind mit Mißbildungen behaftet ist, gilt heute als sicher erwiesen. Unter den in Frage kommenden Krankheiten sind bis heute folgende bekannt: Rubeolen, Masern, Poliomyelitis, Mumps, Varicellen, Herpes zoster und Scharlach.

Der Wirkungsmechanismus dieser Virusinfektionen auf die Entwicklung des jungen Keimes wäre mit dem Auftreten foetaler Entzündungen erklärbar. Mit der Möglichkeit solcher foetaler Entzündungen befaßt sich *K. Goerttler* eingehend¹.

Bei der Durchsicht unseres Materials nach diesem Gesichtspunkt fanden wir nur 2mal entsprechende Hinweise. Es handelte sich beide Male um fragliche Maserinfektionen, die ärztlich nicht bestätigt waren.

Fall 7. S. N. 1453/55. Es handelte sich um eine Zweitgebärende im 2. Schwangerschaftsmonat. Ihr erstes Kind erkrankte an Fieber mit kleinfleckigem Ausschlag. Die Mutter dachte an Masern, ließ jedoch keinen Arzt kommen. Sie selbst hatte ebenfalls während 2—3 Tagen an Fieber und Kopfschmerzen gelitten, es war aber kein Exanthem aufgetreten. Das 2. Kind wurde normal geboren, starb aber im Alter von 8 Monaten. Der Sektionsbefund ergab einen subaortal gelegenen Ventrikelseptumdefekt, Mißbildungen der Tricuspidalis und Mitralis, ein kleines Aneurysma der Aorta ascendens, Asymmetrie der Anlage des Sinus transversus, Aplasie des rechten Schilddrüsenlappens, Vierlappung der rechten Lunge, Asymmetrie der Kleinhirnhemisphären und der Medulla oblongata bei Defekt des Kleinhirnwurmes.

Gerade bei den in diesem Fall noch recht zuverlässig scheinenden Angaben der Mutter über ihre Erkrankung während der Gravidität finden sich aber in der Familienanamnese Anzeichen dafür, daß es sich um ein erbliches Leiden handeln könnte. Ein Großonkel mütterlicherseits starb im Alter von 17 Jahren an einem «Herzschlag», 2 Kinder einer Schwester väterlicherseits starben am ersten Lebenstag an «Herzschwäche und Lungenentzündung». Ueber Sektionsbefunde der betreffenden Personen ist nichts bekannt.

Fall 8. S. N. 277/51. Bei einem Fall eines 16jährigen Mädchens mit reiner Pulmonalstenose und Hypertrophie der rechten Kammer behauptete die Mutter,

¹ Siehe auch die Monographie von *Kurt Goerttler* über normale und pathologische Entwicklung des menschlichen Herzens. Diese wichtige Arbeit ist erst nach Abschluß unserer Studien erschienen.

daß sie und weitere ihrer Kinder zur Zeit der Gravidität an Masern erkrankt seien. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß sich bei der Geburt des mißgebildeten Mädchens ein Hydramnion vorfand.

3. Placentare Beeinträchtigung.

a) *Hydramnion.*

Das Problem Hydramnion — Mißbildung sei in diesem Abschnitt etwas näher betrachtet. Das akute Hydramnion ist eine Schwangerschaftskomplikation, die vor allem bei eineiigen Zwillingen vorkommt. Daneben findet man es auch bei Erkrankungen der Placenta, bei Zirkulationsstörungen der Mutter wie Herz- und Nierenleiden und kombiniert mit Mißbildungen des Foeten. *R. Wenner* führt die Entstehung des Hydramnion auf placentare Zirkulationsstörungen zurück, dies besonders bei eineiigen Zwillingen mit gemeinsamer Placenta. Ob im Fall des Zusammentreffens von Hydramnion und Mißbildung das eine vom anderen abhängig ist oder ob dabei ein übergeordneter Faktor im Spiele ist, darüber spricht sich *Wenner* nicht aus; uns scheint jedoch die zweite Möglichkeit plausibler. In unserem Material fand sich 3mal diese Kombination.

Fall 8. S. N. 277/51. Der erste derartige Fall ist der gleiche, der schon im vorhergehenden Abschnitt über die Virusinfektionen während der Gravidität besprochen wurde: Der Fall von Pulmonalstenose bei einem 16jährigen Mädchen.

Fall 9. S. N. 1081/51. Es handelt sich um einen totgeborenen Knaben, der folgende Mißbildungen aufwies: Echte gekreuzte Transposition bei leichter Pulmonalstenose, tiefsitzendem Kammerscheidewanddefekt und Agenesie der Vorhofscheidewand, und Hydramnion. Aus der persönlichen Anamnese und der Schwangerschaftsanamnese der Mutter sowie aus der Familienanamnese war nichts Besonderes zu entnehmen.

Fall 10. S. N. 673/55. Bei einem 1 Stunde altem Mädchen mit Agenesie des Arcus aortae, Abgang der Aorta descendens aus der A. Pulmonalis via Ductus Botalli, subaortalem Septumdefekt, offenem Foramen ovale, Dilatation des rechten Herzens, Atresie des Oesophagus, linksseitiger partieller Hasenscharte, linksseitigem Klumpfuß, abnormer Kerbung des linken Lungenoberlappens, Hypoplasie der linken Niere, Meckel'schem Divertikel, fehlenden Reifezeichen und Hydramnion fanden wir eine ganz kleine nekrotische Placenta. Dieser Fall spricht dafür, daß eine hochgradige Nekrose der Placenta wahrscheinlich als Ursache sowohl für das Hydramnion (im Sinne *Wenners*: infolge von placentarer Zirkulationsstörung), als auch für Mißbildungen in Frage kommt. Die Mißbildungen können dann letzten Endes als Folge des durch die placentaren Durchblutungsstörungen verursachten O₂-Mangels während der Frühzeit der Gravidität betrachtet werden.

b) *Raumbeengende Prozesse.*

Die Frage, ob raumbeengende Einwirkungen während der Gravidität zu Mißbildungen führen können, ist noch nicht endgültig beantwortet. *Werthemann* spricht ihnen auf alle Fälle nur eine untergeordnete Bedeutung zu, falls sie als Ursache überhaupt eine Rolle spielen. In Frage kämen Tumoren des Uterus und des kleinen Beckens, Zwillingschwangerschaft und enges Becken. Es ist erwiesen, daß Mißbildungen bei eineiigen Zwillingen häufiger vorkommen als bei zweieiigen. *Strupler* zeigte an seinen aus der Universitätsfrauenklinik in Zürich gesammelten Fällen, daß der Prozentsatz der Mißbildungen bei eineiigen Zwillingen mehr als doppelt so groß ist wie bei zweieiigen und mehr als das Dreifache des Fehlbildungsprozentsatzes bei Einlingen beträgt. Die gefundenen diskordanten Mißbildungen bei eineiigen Zwillingen führt *Strupler* nicht auf exogene Momente zurück, sondern sucht die Grundursache meist in keimbedingten Störungen mit verschieden starker Penetranz, so daß sich die Fehlbildung nur bei einem Zwillingspartner manifestiert.

Unser Material konnte dieses Ueberwiegen der Mißbildungen bei erbgleichen Zwillingen nicht bestätigen. In 3 Zwillingschwangerschaften war je nur 1 Partner fehlgebildet, doch handelte es sich 2mal um zweieiige Zwillinge, 1mal konnte die Diagnose nicht gestellt werden. Dieser Beobachtung kommt keine Bedeutung zu, da es sich sicher um einen Zufallsbefund handelt, bedingt durch die kleine Zahl der von uns untersuchten Zwillinge.

Fall 11, 12 und 13. S. N. 513/53, 619/53, 971/54. Im ersten der 3 eben genannten Mißbildungsfälle bei Zwillingen bestand die Mißbildung in einer Aortenostiumstenose, im zweiten in einer echten gekreuzten Transposition und im dritten in einer Valvula atrioventricularis communis persistens bei gleichzeitiger mongoloider Idiotie.

4. «Keimalterung».

Obwohl wir in dem in Anlehnung an *Werthemann* aufgestellten Schema der Aetiologiefaktoren von Mißbildungen den Begriff der Keimalterung nicht aufgezählt haben, führten uns 2 Fälle in unserem Beobachtungsgut auf das Problem der Abhängigkeit der Entstehung von Mißbildungen vom Gebäralter der Mutter. *Büchi* bemerkt, daß Herzvitien, Hydrocephalie, Mongolismus und ventrale und dorsale Spaltbildungen bei Früchten älterer Frauen häufiger auftreten als bei Früchten junger Mütter. Andere Autoren

versuchen diese Beobachtung mit dem Begriff der «Keimalterung» zu erklären. In unseren beiden Fällen handelt es sich um Herzvitien bei mongoloiden Kindern.

Fall 14. S. N. 806/51. Zwischen der Geburt des vorhergehenden und des mißgebildeten, dritten Kindes lag ein Zeitintervall von $12\frac{1}{2}$ Jahren. Die Mißbildung bei dem $6\frac{1}{2}$ Monate alten Mädchen bestand in einem Cor biloculare, einem offenem Ductus Botalli und einem Mesenterium commune.

Fall 15. S. N. 1182/51. Das 2. Kind einer 39jährigen Frau starb im Alter von $4\frac{1}{2}$ Jahren. Der Sektionsbefund des Mädchens zeigte einen Ventrikelseptumdefekt.

Auf die Theorie der Keimalterung wollen wir hier nicht näher eingehen. Falls diese wirklich als Ursache von Mißbildungen in Betracht kommt, so könnte man das an sich physiologische Altern des Keimgutes wohl am ehesten als einen exogenen Faktor der Mißbildungsätiologie bezeichnen.

II. Genetische Faktoren.

Die familiäre Häufung von Mißbildungen wurde früher als der sicherste Beweis dafür angesehen, daß in diesen Fällen die Fehlbildungen nicht von exogenen Faktoren erzeugt würden, sondern daß es sich um keimbedingte vererbare Störungen handle. Bei der familiären Häufung kann nun aber zwischen der Häufung in verschiedenen Generationen oder in Nebenlinien der Familie und derjenigen unter den Geschwistern des mißgebildeten Individuums unterschieden werden. Im ersten Fall ist wohl immer eine vererbare Störung anzunehmen. Wenn die Häufung aber nur unter Geschwistern vorkommt, muß man prinzipiell 2 verschiedene Fehlbildungsursachen in Betracht ziehen:

1. Keimbedingte vererbare Störung,
2. Umweltsbedingte Faktoren, die sich erst auf diese Generation auswirkten, wie z. B. Mangelernährung während der Gravidität, Röntgenschädigungen.

In dieser Richtung haben hauptsächlich Warkany und Mitarbeiter umfassende Experimente durchgeführt. Bei graviden Rattenweibchen konnten sie durch verschiedene Vitaminmangeldiäten kongenitale Fehlbildungen hervorrufen. Andere Autoren wiesen auf die Fortpflanzungsstörungen bei Frauen hin, die große körperliche und seelische Entbehrungen auf sich nehmen mußten, wie dies in Kriegsverhältnissen und bei Inhaftierten vorkommt. Es sei auch auf die bekannte Häufung kongenitaler Mißbildungen bei

Kindern diabetischer Frauen hingewiesen (*Warkany*). Wenn im folgenden Abschnitt nun diejenigen Fälle mit familiärer Häufung von Mißbildungen besprochen werden sollen, so stellt sich gerade bei den ersten zwei Fällen die Frage, ob keimbedingte oder exogene Faktoren die Ursache der Mißbildungen zweier Geschwisterpaare waren.

Fall 16. S. N. 941/51. Eine Frau hatte in der ersten Zeit ihrer Ehe mehrere Aborte durchgemacht. Darauf folgten mehrere Geburten, 2 der Kinder waren aber mit Mißbildungen behaftet. Eine Frühgeburt im 8. Monat lebte nur 2 Minuten. Auch die beiden mißgebildeten Kinder waren unreif. Das erste Mädchen war bei der Geburt 1600 g schwer und 39 cm lang und starb nach einem Tag. Die Sektionsdiagnose lautete: Cor triloculare, großer Septumdefekt, offenes Foramen ovale, über dem Kammerseptumdefekt reitende Aorta, leichte Aortenstenose im aufsteigenden Teil, Dilatation des ganzen Herzens, offener Ductus Botalli, abnorme Lappung der linken Lunge, Ureter bifidus sinister, erhaltene Embryonalfurche der Nieren, Coecum mobile, allgemeine Zeichen der Unreife.

Das zweite mißgebildete Mädchen wog bei der Geburt nur 850 g und war 39 cm lang. Es handelt sich um eine Querlage bei akutem Hydramnion mit vorzeitiger Lösung der Placenta. Das Kind wurde tot geboren. Die Sektion ergab allgemeine Zeichen der Unreife, Handmißbildungen beidseits (Klinodaktylie und Kamptodaktylie), aber keine Herzmißbildungen.

In der Anamnese waren weder in der Familie des Vaters noch in der der Mutter Mißbildungen bekannt. Die Schwangerschaften verliefen immer komplikationslos, während der beiden letzten erhielt die Mutter dauernd Lutocyclin. Das Spermogramm des Ehemannes zeigte keine Abnormitäten. Der Vater hatte die Blutgruppe A, Rh positiv, die Mutter die Blutgruppe O, Rh positiv. Durch Antikörperbestimmung bei der Mutter wurde eine AO-Inkompatibilität festgestellt. Sowohl die Anti-A-Agglutination als auch die Konglutination waren positiv. Bei der AO-Inkompatibilität sind im Zusammenhang mit Hydrops congenitus und Icterus gravis Aborte bekannt, doch konnte man nie mit Sicherheit Mißbildungen damit in Zusammenhang bringen. Auch gehörte das erste mißgebildete Kind der Blutgruppe O an, so daß hier eine Blutgruppeninkompatibilität als Ätiologie der Mißbildungen sowieso nicht in Frage käme. Bei dem totgeborenen mißgebildeten Kind wurde die Blutgruppe nicht bestimmt. Es zeigt sich also, daß es sich sicher um 2 nebeneinander liegende Störungen handelt: einerseits Aborte, verursacht durch die AO-Inkompatibilität, anderseits Mißbildungen, die genetisch bedingt sein müssen, da eine familiäre Häufung vorliegt, die nicht auf exogene Momente zurückgeführt werden kann.

Fall 17 und 18. S. N. 40/51, 280/52. Auch hier lagen bei 2 Geschwistern Mißbildungen vor. Vater und Mutter waren beide ganz gesund, auch am Herzen konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Zwei Ärzte, die von den Eltern konsultiert wurden und bei denen die Mutter zur Schwangerschaftskontrolle war, konnten weder verdächtige Hinweise in der Ascendenz noch irgendwelche positiven Angaben über exogene Momente während der Schwangerschaft erhalten. Wenn auch kein Beweis für vererbte Genstörung erbracht werden kann, so ist eine solche in diesem Falle doch am wahrscheinlichsten.

Bei dem einen Kinde, einem 3 Tage alten Knaben, handelte es sich um eine echte gekreuzte Transposition bei einem Cor triloculare, monoventriculare und einer Hypoplasie der Aorta. Beim anderen Kinde, einem 18 Tage alten Mädchen, fand sich eine reine Pulmonalstenose kombiniert mit Kammer- und Vorhofscheidewanddefekt. Gleichzeitig wies es einen totalen Situs inversus und eine abnorme Lungenlappung auf, wobei aber gar keine Anzeichen gefunden werden konnten, daß es sich um ein Karthagenersyndrom handeln könnte.

Familiäre Mißbildungen fanden sich in zwei weiteren Fällen vor:

Fall 19. S. N. 764/55. Ein 3 Tage alter Knabe wies multiple Mißbildungen auf: Hypoplasie der Aorta mit Isthmusstenose, offener Ductus Botalli, Ventrikelseptumdefekt, offenes Foramen ovale, Mikrophthalmus, Varuskrümmung beider Tibiae, leichte Fallhände ulnar abduziert, nur 2 Gefäße in der Nabelschnur. Die Mutter hatte eine leichte Spina bifida, ein weiteres Kind war an einem Hirntumor gestorben.

Fall 20. S. N. 1435/55. Bei einem 6 Wochen alten Mädchen mit einer Transposition der großen Gefäße wiesen ein Bruder und eine Großtante Hasenscharten auf.

Wir haben nun versucht, die besprochenen Fälle auf Grund der anamnestischen Angaben in die verschiedenen Ätiologiemöglichkeiten von Mißbildungen einzureihen. Vor allem suchten wir die durch exogene Faktoren bedingten Fehlbildungen von den vererbten Mißbildungen zu trennen. Es sei aber noch auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die sich bei der Untersuchung der Stammbäume von Sippen ergeben, bei denen die Erbllichkeit einer Mißbildung nicht auf den ersten Blick in die Augen springt. Wir denken hier sowohl an rezessiv vererbte Mißbildungen als auch an Entwicklungsstörungen und Aborte, die durch das Einwirken von *Letalfaktoren* bedingt sind. Denken wir in diesem Zusammenhang besonders auch an den beschriebenen Fall 16, bei dem die Häufung von Aborten und Mißbildungen eventuell auf solche Letalfaktoren zurückgeführt werden könnte.

Daneben haben es die oft sehr vagen Angaben mit sich gebracht, daß es mehrheitlich schwierig war, einen bestimmten Faktor, sei er nun exogen oder vererbt, für eine bestimmte Herzmißbildung verantwortlich zu machen. Vor allem ist es bis jetzt noch nicht gelungen, bestimmte Mißbildungen bestimmten Mißbildungsursachen zuzuordnen. Bekannt sind nur die sehr häufigen Ventrikelseptumdefekte bei der Rubeolenembryopathie. Um in der Frage nach den Ätiologien weiterzukommen, werden einerseits

weitere Tierexperimente notwendig sein, anderseits sollte aber auf genauere Überprüfung des Schwangerschaftsverlaufes und der Familienanamnese vermehrt Wert gelegt werden. Dies besonders auch, da die Resultate von Tierexperimenten nicht immer ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können.

Es zeigt sich, daß trotz der schon umfangreichen Literatur über die kongenitalen Herzvitien noch vieles unklar bleibt — besonders bezüglich ihrer Genese — und einer weiteren eingehenden Abklärung bedarf.

TABELLE I.

Die in () angegebenen Zahlen, sind die von Gloor in den Jahren 1938—1950 gefundenen Mißbildungen des Pathologischen Institutes Basel.

Bulbus-Truncus-Mißbildungen.

Form	Anzahl der Fälle			Alter	Allgemeine Bemerkungen	
	Total	♂	♀			
<i>1. Truncus arteriosus communis persistens:</i>						
a) Ideale Form (4 Klappen)	1	(2) — (1)	1 (1)	8 Tg.	Kammerseptumdefekt, offenes Foramen ovale	
b) Pseudoform-konventionelle Form: 3 Klappen	2	(8) — (4)	2 (4)	10 Tg. Totgeb.	1× cor triloculare, biatriatum + Aplasie der A. pulmon. 1× Isthmusstenose, Ventrikel-septumdefekt, offenes Foramen ovale	
<i>2. Arterielle Stenosen:</i>						
a) Reine Pulmonalstenose	5	(3)	3 (2)	2 (1)	3 Tg. 4 Tg. 8 Tg. 18 Tg. 16 J.	1× Situs inversus totalis + cor triloculare 2× vollständige Atresie der Pulmonalis 4× offener Ductus Botalli 3× offenes Foramen ovale
b) Fallot'sche Tetralogie	6	(8)	6 (6)	— (2)	50 Min. 3 Std. 1½ J. 3 J. 4½ J. 11 J.	2× Arcus aortae dexter 3× extreme Dextroposition der Aorta 2× Hypoplasie der Pulmonalis 3× offenes Foramen ovale 2× offener Ductus Botalli 1× multiple Mißbildungen 1× Tricuspidalmißbildung 1× mongoloide Idiotie

TABELLE I (Fortsetzung).

Form	Anzahl der Fälle			Alter	Allgemeine Bemerkungen
	Total	♂	♀		
c) Aortenstenose	6 (3)	6 (2)	— (1)	2 × 2 Tg. 3 Tg. 13 Tg. 14 Tg. 18 Tg.	1 × Aplasie des Aortenostiums 6 × offenes Foramen ovale 1 × Kammerscheidewanddefekt bei Hypoplasie des ganzen linken Herzens 6 × offener Ductus Botalli
d) Extreme Dextroposi- tion der Aorta ohne Pulmonalstenose	2 (—)	1 (—)	1 (—)	1 × Totgeb. 11 Tg.	2 × Kammerscheidewanddefekt 1 × multiple Mißbildungen 1 × Agenesie des Aortenbogens mit Abgang der Carotiden und der Subclavia dextra von der Aorta ascendens. Der offene Duc- tus Botalli setzt sich in die Aorta descendens und Subclavia sinistra fort.

3. Verlagerung der großen Gefäße:

a) Echte gekreuzte Transposition	13 (22)	7 (13)	6 (9)	Totgeb. 4 × 1—5 Tg. 1 × 13 Tg. 5 × 1—3 Mon. 2 × 1—1½ J.	1 × Cor triloculare, biatriatum 6 × Kammerscheidewanddefekt 8 × offenes Foramen ovale 1 × offener Ductus Botalli 1 × Agenesie des Vorhofseptums 1 × Pulmonalstenose, 1 × Pulmo- nalhypoplasie, 1 × Atresie des ostium pulmonale 1 × komplette Unterbrechung des Isthmus und der Aorta, 1 × Agenesie des Aortenbogens
b) Korrigierte Transpositionen	— (1)	— (1)	— (—)		
c) Taussigkomplex	— (—)	— (—)	— (—)		
d) Eisenmengerkomplex	— (1)	— (—)	— (1)		

4. Mißbildung der Semilunarklappen:

1 (1)	— (1)	1 (—)	Totgeb.	2klappige Aorta und 2klappige Pulmonalis + Kammerscheide- wanddefekt
-------	-------	-------	---------	--

5. Mißbildungen der Coronarien:

1 (2)	— (1)	1 (1)	3½ Mon.	Abgang der Coronaria sinistra aus der A. pulmonalis
-------	-------	-------	---------	--

TABELLE II.

Atrio-ventriculäre Mißbildungen.

Form	Anzahl der Fälle			Alter	Allgemeine Bemerkungen
	Total	♂	♀		
1. Ventrikelseptumdefekte:					
	14 (36)	4 (21)	10 (15)	Totgeb.	3× Vorhofseptumdefekt
				5× bis 1 Tg.	7× offener Ductus Botalli
				1× 16 Tg.	7× offenes Foramen ovale
				5× 1—9 Mon.	3× Mißbildungen der Atrio-ventrikularklappen
				1× 4½ J.	3× Mißbildungen
				1× 31 J.	der Semilunarklappen
					3× mongoloide Idiotie
					7× multiple Mißbildungen
2. Vorhofseptumdefekte, inklusive Cor triloculare, biventriculare:					
	8 (17)	2 (6)	6 (11)	3× bis 10 Tg.	1× weite Pulmonalis und enge Aorta (Syndrom von Cossio)
				3× bis 1 J.	1× Cor triloculare, Valvula atrioventricularis persistens und Ektasie d. Pulm.
				1× 2 J.	2× Ventrikelseptumdefekt
				1× 80 J.	4× offenes Foramen ovale
					2× offener Ductus Botalli
					5× mongoloide Idiotie
					1× Isthmusstenose und Cysten-nieren
3. Col biloculare:					
	2 (1)	— (—)	2 (1)	1× totgeb.	1× Truncus arteriosus communis persistens (3 Klappen)
				1× 6½ Mon.	+ multiple Mißbildung
					1× mongoloide Idiotie
4. Mitral- und Tricuspidalmißeildungen (isoliert):					
	4 (1)	2 (—)	2 (1)	1× 4 Tg.	3× Valvula atrioventricularis communis persistens.
				1× 2 Mon.	1× Atresie der Tricuspidalis
				1× 4½ Mon.	4× Ventrikel- und Vorhof-septumdefekt
				1× 13 Mon.	3× mongoloide Idiotie

TABELLE III.

Herzferne Arterienmißbildungen.

Form	Anzahl der Fälle			Alter	Allgemeine Bemerkungen
	Total	♂	♀		
1. Isthmusstenose der Aorta:					
	11 (7)	8 (4)	3 (3)	3× bis 1 Mon.	1× in der Aorta ascendens
				5× 1—4 Mon.	1× distal des offenen Ductus Botalli
				1× 14 Mon.	3× Ventrikelseptumdefekt
				1× 8 J.	4× offenes Foramen ovale
				1× 15 J.	1× Abgang der li. Carotis communis als erste vom Aortenbogen
					3× multiple Mißbildungen
2. Supraaortische Varietäten:					
	2 (7)	1 (4)	1 (3)	1× 1 Std.	2× Agenesie des Arcus aortae mit Abgang der Aorta descendens von der A. pulmonalis via Ductus Botalli. Subaortaler Septumdefekt und offenes Foramen ovale
				1× 8 Tg.	1× multiple Mißbildungen
3. Isolierter offener Ductus Botalli:					
(Persistenz über 2 Monate.)					
	—	(1)	—	(1)	— (—)
4. Venenanomalien:					
	1 (1)	1 (1)	— (—)	1× 5½ Mon.	Lungenvenen mündeten in den rechten Vorhof, Persistenz der li. Vena cava superior. Offenes Foramen ovale

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurden die kongenitalen Herzvitien, die in den Jahren 1951—1956 am pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel gefunden wurden, dargestellt und mit den von *Gloor* in den Jahren 1938-1950 gefundenen Fehlbildungen des Herzens verglichen. In diesen 6 Jahren fanden wir unter 9071 Sektionen 79 Herzmißbildungen, das sind 0,87%. Diese verteilten sich auf 41 männliche und 38 weibliche Individuen, deren Durchschnittsalter 1,5 Jahre betrug. Die morphologische Einteilung blieb die gleiche wie die von *Gloor* und entspricht weitgehend der von *Bredt* und *Doerr* benützten. Es fanden sich keine bis jetzt noch

unbekannte Mißbildungen oder Mißbildungskombinationen. Anhand von Angaben über den Schwangerschaftsverlauf und die Familienanamnesen suchten wir nach exogenen oder vererbten Faktoren, die mit den Herzmißbildungen in aetiologischem Zusammenhang zu bringen sein könnten.

Summary.

In the present study an analysis was carried out of the congenital anomalies of the heart found in the anatomical pathological Institute of the University of Basel from 1951-1956 and compared with those bound by *Gloor* in the years 1938-1950.

Over the period of 6 years 79 cardiac anomalies were discovered among 9,071 autopsies, i.e. 0.87%. Of these 41 were in males and 38 in females, with an average age of 1.5 years. The morphological classification is the same as that used by *Gloor* and corresponds largely with that of *Bredt and Doerr*.

No new malformations or combination of malformations were encountered.

Data concerning the pregnancies as well as the family histories were examined for exogenous or genetic factors and which possibly could be of aetiological significance.

Résumé.

Ce travail comporte l'étude de vices cardiaques congénitaux trouvés à l'Institut d'Anatomie Pathologique de l'Université de Bâle, de 1951 à 1956, et leur comparaison avec les malformations cardiaques découvertes par *Gloor*, de 1938 à 1950. Durant ces 6 années, sur 9.071 autopsies, on trouve 79 malformations cardiaques (= 0,87 %), 41 fois chez des sujets masculins et 38 fois chez des sujets féminins. Age moyen : 1½ an. La classification morphologique de *Gloor*, qui se rapproche de celle de *Bredt et Doerr*, est respectée. Il ne s'est présenté aucune malformation ou association de malformations inconnue. Sur la base des données anamnestiques concernant la grossesse et l'ascendance, l'auteur recherche des facteurs exogènes ou héréditaires qui puissent être mis en relation étiologique avec la malformation cardiaque.

Literatur.

- Abbott, M. E.*: Amer. Heart J. 27: 688 (1944). Atlas of congenital cardiac diseases. Amer. Heart Assoc. (New York, 1936).
Bredt, H.: Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. Ergebn. Path. 30: 77

- (1936). Formdeutung und Entstehung des mißgebildeten menschlichen Herzens I-V. Virchows Arch. 296: 114 (1936).
- Büchi, E. C.: Über die Abhängigkeit der Mißbildungen vom Gebäralter. Arch. Klaus-Stift. VererbForsch. 25: 61 (1950). Die Parität als ein Faktor in der Genese kongenitaler Mißbildungen. Arch. Klaus-Stift. VererbForsch. 25: 557 (1950).
- Hat der Konzeptionsmonat eine aetiologische Bedeutung bei kongenitalen Mißbildungen? Arch. Klaus-Stift. VererbForsch. 25: 602 (1950).
- Cohn, J.: Über doppelte Atrioventrikularostien (Inaug.-Diss. Königsberg, Juli 1896, Königsberg i. Pr.).
- Doerr, W.: Die Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. Lehrbuch der spez. path. Anatomie von Kaufmann. 1. Teil, 381 (Walter de Gruyter, Berlin 1955).
- Ehrt, R.: Die Mißbildungen der Neugeborenen an der Universitätsfrauenklinik Zürich 1921-1944 (Inaug.-Diss., Zürich 1948).
- Gloor, F.: Beitrag zur Frage der Mißbildungskorrelationen am menschlichen Herzen. Ann. paediat., Basel 181: 99 (1953).
- Goerttler, K.: Über terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit. Virchows Arch. 330: 35 (1957).
- Goerttler, Kurt: Normale und pathologische Entwicklung des menschlichen Herzens. Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1958.
- Grob, M. und Rossi, E.: Die Diagnostik der angeborenen Angio-Cardiopathien. Helv. paediat. Acta 4: 189 (1949).
- Gruenwald, P.: Mechanism of abnormal development. Arch. Path. 44: 398, 495, 648 (1947).
- Hanhart, E.: Ergebnisse der Erbforschung von Erbkrankheiten und Mißbildungen in der Schweiz. Arch. Klaus-Stift. VererbForsch. 18: 632 (1943).
- Allgemeines über Konstitution. Handbuch der Erbbiologie des Menschen. 1. Band, S. 461 (Julius Springer, Berlin 1940).
- Herzheimer, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In Schwalbe, E.: Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Bd. 3, S. 339 (Fischer, Jena 1909).
- Hug, E.: Methodologische Bedenken zur Zwillingsforschung. Acta genetica et statistica med. 3: 6 (1952). Geschlechtsverhältnis bei Mongolismus. Ann. paediat., Basel 177: 31 (1951).
- Ingalls, T. H.: Etiology of Mongolism, epidemiologic and teratologic implications. Amer. J. Dis. Child. 74: 147 (1947).
- Krompecher, S.: Aus der rechten Kammer entspringende Aoarta und Pulmonalis bei einem 3jährigen Mädchen. Frankf. Path. 36: 186 (1928).
- Lamy, M. und Schweinsguth, O.: Etiologie des malformations du cœur. Ann. paediat., Basel 171: 245 (1948).
- Lehmann, F. E.: Die Embryonale Entwicklung. Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI, 1. Teil, 1 (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1955).
- Meier, A.: Ähnlichkeitsdiagnose bei 100 gleichgeschlechtlichen Zwillingspaaren (Inaug.-Diss., Basel 1951).
- Mönckeberg, J. G.: Die Mißbildungen des Herzens. In: Henke-Lubarsch, Hdb. der spez. pathol. Anat. u. Histol. Bd. 2 (Springer, Berlin 1924).

- Müller, H. jun.: Vorhofseptumdefekt ohne weitere Herzmißbildung. Schweiz. med. Wschr. 36: 862 (1927). Ein Fall von unkompliziertem offenem Septum ventriculorum cordis (Maladie de Roger) mit großer Lücke. Schweiz. med. Wschr. 14: 289 (1937).
- Pfister, A.: Beobachtungen an eineiigen Zwillingspaaren (Inaug.-Diss., Zürich 1937).
- Roesse, R. und Roulet, F.: Maß und Zahl in der Pathologie (Springer, Berlin 1932).
- Rossi, E.: Herzkrankheiten im Säuglingsalter (Thieme, Stuttgart 1954).
- Siemens, H. W.: Die Zwillingspathologie (J. Springer, Berlin 1924).
- Spitzer, A.: Über den Bauplan des normalen und mißgebildeten Herzens. Virchows Arch. 243: 81 (1923).
- Strupler, W.: Diskordante Mißbildungen bei eineiigen Zwillingen. Arch. Klaus-Stift. VererbForsch. 22: 169 (1947).
- Taussig, H. B.: Congenital malformations of the heart. The Common Wealth Fund 1947, New York.
- Ullrich, O.: Neue Einblicke in die Entwicklungsmechanik multipler Fehlbildungen. Klin. Wschr. 1938, 185.
- Vierordt, H.: Herzmißbildungen. In: Nothnagel, Hb. d. spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 15, II. Teil (Hölder, Wien 1901).
- Warkany, J.: Zit. nach Werthemann, A.
- Wenner, R.: Probleme der menschlichen Zwillingsforschung. Verh. naturforsch. Ges. Basel 62: 63 (1951).
- Werthemann, A.: Auswirkungen mütterlicher Infektionen auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubeolen und Toxoplasmose. Ann. paediat., Basel 171: 187 (1948). Die Mißbildungen des Feten. In: Lehrbuch der Geburtshilfe von Koller, 2. Aufl. (Karger, Basel 1953). Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen. In: Hb. d. allg. Pathol. von Büchner-Letterer-Roulet. 6. Bd. 1. Teil, S. 58 (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955).
- Werthemann, A.; Reiniger, M. und Thoelen, H.: Untersuchungen über den O₂-Mangel auf die foetale Entwicklung von Säugetieren. Schweiz. Z. Path. Bakt. 13: 756 (1950).

Meinem verehrten Lehrer Prof. Dr. A. Werthemann möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Arbeitsgebietes und für seine wertvolle Hilfe meinen herzlichen Dank aussprechen.

Adresse des Autors: Dr. Ulrich Bühler, Path.-Anat. Institut der Universität Basel (Schweiz).

